

令和元年5月29日現在

機関番号：82609

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K12054

研究課題名(和文) ALS療養者の臨床経過に沿った口腔苦痛症状の原因探索と評価法の確立

研究課題名(英文) The cause search and establishment of evaluation scale of the oral painful symptom for the ALS along with the clinical care stage

研究代表者

松田 千春 (MATSUDA, Chiharu)

公益財団法人東京都医学総合研究所・運動・感覚システム研究分野・研究員

研究者番号：40320650

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の成果は以下のとおりである。1. ALS・TIV下の舌肥大は意思伝達障害の進行度が速い群に生じやすい。2. CPF低下率は、ALSの生命予後予測の指標となりうる。3. CPFおよび舌圧は、ALSの進行の目安となり、定期的に評価する必要があることを示した。4. TIV下のALSはALS以外の神経疾患に比して、舌肥大の割合が高く、DMF歯数が多いことを示した。5. DMD・NIV者のMIC実施後のFVC・CPFは長期に保たれていた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、重度な運動障害を呈するALSの病初期から医療依存度の高い時期の口腔症状に着眼し、臨床症状との関係を検討した。さらに、ALS以外の神経疾患との比較をし、ALSの特徴的症状を示した。これら成果により、ALSの苦痛症状を起こさない、重度化させないための治療・ケアについて医学・歯学・工学・看護学分野から検討し、ALS以外を含む神経疾患にも応用可能な点が整理できた。

研究成果の概要(英文)：The Result of research are as follows:

1. Macroglossia under amyotrophic lateral sclerosis patients (ALS)・tracheostomy invasive ventilation (TIV) has tendency to occur to the group of rapid progress of communication disorder. 2. The Cough Peak Flow (CPF) rate reflects the progression survival in ALS patients. 3. CPF as well as tongue pressure are related with progression of ALS, so that those need periodical evaluation. 4. Compare to other neurological disorder, ALS under TIV has indicated high ratio of Macroglossia and large number of DMF teeth. 5. Analyzing the case of Duchenne muscular dystrophy (DMD)・Non-invasive ventilation (NIV) which Maximum insufflation capacity (MIC) was applied, forced vital capacity (FVC)・CPF is maintained for long term.

研究分野：難病看護

キーワード：神経難病 筋萎縮性側索硬化症 口腔症状 気道ケア 口腔ケア 人工呼吸

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS) は、運動ニューロンが選択的かつ進行性に障害される原因不明で治療未確立の疾患である。人工呼吸器(tracheostomy invasive ventilation, TIV)を装着しても病気は進行し、合併症も増えるため、原因を明らかにし、できる限りの症状緩和を目指す必要がある。

ALSの経過における口腔症状の特徴として舌の萎縮があり、嚥下障害や構音障害によって、唾液を飲み込むことも話すことも困難となる。私たちは、これまでの研究において、歯列を越えた舌肥大がALS・TIVの3割に認め開口量を小さくしていること、唾液分泌過多の可能性があること等を確認し、ALS・TIVでは口腔ケアが不十分となりやすい環境であることを可視化した。ALSの口腔苦痛症状の原因を明らかにすることができれば、苦痛症状を引き起こさない、あるいは重度化させない可能性がある。

### 2. 研究の目的

本研究は、ALSの口腔症状を臨床経過に沿って、病初期から重症度の高い状態まで経年的に整理することで、原因を探索し、苦痛症状の緩和、あるいは苦痛症状の重篤化を未然に防ぐための、科学的根拠に基づいた看護ケアにつなげることを目的とする。

### 3. 研究の方法

目的を達するために、医学・歯学・工学・看護学の分野によって研究チームを構成し、下記のとおり、研究A、B、Cの柱をたて、口腔症状を整理し、データを分析した。

#### 研究A: ALSの臨床経過と口腔症状に関する実態調査

##### (1)長期TIV者の舌肥大

歯列を越えた舌を「舌肥大」と定義し、臨床症状との関連を検討した。

##### (2)ピークフロー(Cough Peak flow, CPF)とALSの進行との関係

CPFとALSの臨床症状との関係を確認した。

##### (3)舌圧とALSの進行との関係

舌圧計(JMS舌圧測定器)を用いて、ALSの臨床症状との関係を確認した。

##### (4)在宅ALS患者の口腔症状の変化

在宅ALS患者10例の経年的に実態調査を行い、口腔症状の変化について確認した。

#### 研究B: ALSとALS以外の神経疾患患者における口腔症状に関する実態調査

##### (1)ALSとALS以外の神経疾患との口腔症状の比較・検討

ALSとALS以外の長期TIV者の歯科学的特徴について、比較・検討した。

##### (2)デュシェンヌ型筋ジストロフィー(Duchenne muscular dystrophy, DMD)患者の口腔機能と呼吸機能との関係

DMD患者の呼吸機能と嚥下障害の関係について明らかにした。

#### 研究C: ALSの口腔症状の機器・器材による評価と使用者評価

##### (1)口腔症状に関する機器・器材の使用と評価

非侵襲的なエコーを用いて、舌の厚みを測定することを試みた。

### 4. 研究成果

#### 研究A: ALSの臨床経過と口腔症状に関する実態調査

##### (1)ALS・TIV者における舌肥大の出現率

長期神経専門病院入院中のALS患者における舌肥大の出現率と臨床的特徴との関係を明らかにした。2014年～2017年に調査対象施設に長期入院中のTIV下にあるALS患者41例を対象とし、3年間の舌肥大の発生状況と臨床的特徴との関係を検討した。年齢 $73.3 \pm 6.4$ 歳(平均 $\pm$ SD)、TIV期間 $9.1 \pm 3.9$ 年のALSの舌肥大は14例から22例に増加していた。TIV下にあるALSは、進行とともに舌肥大の割合が増加していた。意思伝達障害ステージの進行度が速い群で舌肥大が出現しやすい傾向があり、中枢性代謝異常の影響が示唆された。

##### (2)CPF低下とALSの進行との関係

ALS患者16例(男性6例、女性10例)を対象とし、CPFとALSの臨床的特徴について確認した。CPFが160L/分以下となった時点と胃瘻造設までの期間はほぼ同じであった。CPF低下時にはALSFRS-Rの球症状・呼吸障害のスコアの顕著な低下を認めなかった。CPF低下時は、誤嚥性肺炎の予防や栄養障害の改善が重要な時期である。一部の患者では機能低下を自覚していない可能性があり、胃瘻造設の最適なタイミングを逃がさぬよう定期的な病状評価と経管栄養導入の方針の確認、気道クリアランスのためのケアが必要であることが明らかとなった。

ALS患者8例(男性2例、女性6例)を対象とし、排痰が困難となりうる指標であるCPF270L/minから器械的排痰補助装置の導入の目安とされるCPF160L/minの時期の2時点の臨床症状との関連を分析した。CPF270L/minからCPF160L/minに至る期間は約8か月であり、その間

に ALSFRS-R が低下し、重症度が進行していることが明らかとなった。さらに ALS の診断時期から CPF270 L/min までの時期に大幅に体重が減少した。胃瘻造設までの期間はほぼ同時期であり、診断後からの栄養管理とその後の胃瘻造設の最適なタイミングを逃がさぬよう定期的な病状評価と経管栄養導入の方針の確認、気道クリアランスのためのケアが必要であることが明らかとなった。

34 例の ALS 患者の CPF の低下率が予後予測となるか分析した。NIV24 時間装着あるいは TIV をエンドポイントとして分析した。CPF 低下率は、ALSFRS-R スコアの球麻痺スコア ( $p < 0.0001$ ) と 努力性肺活量 (forced vital capacity ; FVC) ( $p < 0.0001$ ) で有意な差を認め、CPF の年次低下率が 25% より低い患者に比して、高い患者において Cox ハザードモデルで有意な差を認め、CPF が独立した生命予後因子であることを明らかにした。

### (3) 舌圧と ALS の進行における関連

外来通院する ALS 患者 12 例 (男性 9 例、女性 3 例) を対象とした。対象の概要は、年齢  $64.6 \pm 90.9$  歳 (平均  $\pm$  SD)、発症から  $28.8 \pm 21.2$  か月であった。舌圧値は、 $30.7 \pm 13.0$  kPa、FVC は  $2462 \pm 1037$  ml、CPF  $329 \pm 160$  L/min であり、ALSFRS-R の球スコアは  $10.3 \pm 2.9$ 、上肢スコアは  $6.6 \pm 3.9$ 、下肢・体幹スコアは  $7.3 \pm 4.1$ 、呼吸スコアは  $11.6 \pm 1.2$  であった。舌圧と努力肺活量、CPF、上肢スコアで有意な正の相関を認めた。舌圧と ALSFRS-R スコアの 12 項目との関係では、摂食動作、身のまわり動作、寝床での動作で有意な正の相関を認めた。舌圧は ALS の進行と関連していた。舌圧は ALSFRS-R スコアの球麻痺・呼吸障害のスコアの顕著な低下を認める前から CPF や呼吸機能と関連する可能性があり、球麻痺および呼吸障害の進行を反映する臨床指標の一つとなり得ると考えられた。

### (4) 在宅 ALS 患者の口腔症状の変化

10 例の TIV 中 (TIV 歴 2~5 年) の ALS の口腔苦痛症状として、舌肥大は 4 例に認め、10 例 (2 例が誤嚥防止術実施) で流涎の対応に苦慮していた。舌が肥大していなくても、無意識に舌が飛び出て咬んだり、唾液吸引のためのチューブを咬み続けて離せない症状があるものが 1 例確認できた。歯科学的対応として、口腔リハビリテーションやバイトブロック・マウスピースの作成を行い、症状緩和を目指した。

## 研究 B : ALS と ALS 以外の神経疾患患者における口腔症状に関する実態調査

### (1) ALS と ALS 以外の神経疾患患者との口腔症状の比較・検討

#### ALS 以外の患者の DMF 歯数との比較

長期入院中の経管栄養及び TIV 下にある神経疾患患者 69 例 (ALS 52 例、ALS 以外 17 例) を対象とした。ALS と ALS 以外の 2 群間比較で年齢、発症時年齢、罹病期間、発症から TIV までの期間、TIV 期間、DMF 歯数に有意な差を認めた。ALS の方が ALS 以外の神経疾患と比較して高齢であり、発症から TIV までの期間が短期であること、DMF 歯数の数値が高いことが明らかになった。TIV 後は開口量が小さく、ALS では心身が不安定となりやすいため、日常的なケアを困難にしている可能性があり、神経疾患の中でも発症後早期から継続した口腔衛生管理が必要であることが示唆された。

#### ALS と ALS 以外の神経疾患患者の舌肥大の比較

92 例 (ALS 70 例、ALS 以外 22 例) の TIV 患者の舌肥大の発生状況を調べ、臨床症状との関係を分析した。舌肥大は ALS 31 例、ALS 以外 1 例に認めた。ALS の舌肥大は、コミュニケーション障害および ALSFRS-R スコアの重度なものに有意に高い頻度で出現した。ALS ではコミュニケーション障害の重症化に応じて舌肥大の割合が増加していた ALS と ALS 以外の疾患との比較では、ALS 以外の患者の方がコミュニケーション障害は軽度で体格指数が高いにも関わらず、舌肥大は少ない状況にあった。

### (2) DMD 患者の口腔機能と呼吸機能との関係

DMD 患者の口腔機能と呼吸機能との関係を比較した。調査方法は、2000 年 5 月~2019 年 2 月までの患者会参加時 (年 2 回) の呼吸機能に関する後ろ向き調査、口腔関連機能と食事の状況に関する実態調査および参加観察調査とした。本研究で述べる最大強制吸気量 (Maximum insufflation capacity : MIC) トレーニングは舌咽頭呼吸であり、声門を使って息ためをし、ピストン運動で空気を肺に送り込む方法である。対象は、非侵襲的人工呼吸器装着期間 17 年の 30 歳代の DMD の男性で、患者会の研修会で舌咽頭呼吸を習得した。これまで、治療を要する重篤な肺炎はなかった。2000 年の初回調査の FVC は 1750 ml、CPF は 205 L/min、MIC 後の FVC 1250 ml、CPF 230 L/min、2019 年の最終調査の FVC は 280 ml、CPF は 65 L/min で、MIC 後の FVC は 1250 ml、CPF は 230 L/min であった。FVC および CPF は経過とともに低下していたが、MIC 実施後の FVC と CPF は保たれていた。CPF と FVC ( $p < 0.0001$ )、CPF と MIC 実施後 FVC ( $p = 0.039$ ) では有意な正の相関があった。2019 年調査時の舌圧は 23 kPa、NdSSS は Level 7 であった。MMASA は 88 点であった。在宅で 24 時間人工呼吸療養を行いながら、経口摂食している DMD 患者の呼吸機能は経年的に低下していたが、MIC 実施後の FVC と CPF は保たれていた。

## 研究 C : ALS の口腔症状の機器・器材による評価と使用者評価

### (1) 口腔症状に関する機器・器材の使用と評価

エコーを用いて、舌の厚みを測定することを試みた。口腔症状の評価として、プローブの形状や周波数の異なる 5 社のポータブル式の超音波製品を選択し測定を試みたが、TIV 下の状態には測定困難な課題が多く、現在検討を重ねている。



<図 1-1 . 健常者の測定画像>



<図 1-2 . 健常者の測定例>

図 1- 1.2 は、健常人の舌の厚みの測定例である。座位をとり、舌を動かすことで、舌の位置が確認でき、測定しやすくなった。(コニカミノルタ SONIMAGE P3 使用)。



< 図 2-1>



< 図 2-2>



< 図 2-3>

図 2-1.2.3 は、ALS・TIV 者の舌の厚みの測定例である。臥位での測定となるため、舌が咽頭部に移動したり、プローブが気管カニューレにあたるなどし、測定が困難であった(左から、東機 買 超音波診断装置 S9、ブラッダーケア USCAN、SONIMAGE HS1 マイクロコンベックス)。

### <参考文献>

1. Nakayama Y, Shimizu T, Matsuda C, Haraguchi M, Hayashi K, Mochizuki Y, Nagao M, Kawata A, Isozaki E. Non-motor manifestations in ALS patients with tracheostomy and invasive ventilation. *Muscle & nerve*, 57(5),2018, 735-741
2. Matsuda C, Shimizu T, Nakayama Y, Haraguchi M, Hakuta C, Itagaki Y, et al. Macroglossia in advanced amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2016;54:386–390.

### <謝辞>

本研究に多大なご協力をいただいた(故) 国立大学法人東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科認知神経生物学分野 教授 泰羅雅登氏に心より感謝申し上げます。

### 5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 6 件)

1. Shimizu T, Nakayama Y, Matsuda C, Haraguchi M, Bokuda K, Ishikawa-Takata K, Kawata A, Isozaki E . Prognostic significance of body weight variation after diagnosis in ALS: a single-centre prospective cohort study. *Journal of neurology*, 査読あり, 2019, 1-9, DOI 10.1007/s00415-019-09276-2
2. Matsuda C, Shimizu T, Nakayama Y, Haraguchi M. Cough peak flow decline rate predicts survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & nerve*, 査読あり, 59(2), 2018, 168-173, DOI 10.1002/mus.26320
3. Nakayama R, Nishiyama A, Matsuda C, Nakayama Y, Hakuta C, Shimada M. Oral health status of hospitalized amyotrophic lateral sclerosis patients: a single-centre observational study. *Acta odontologica Scandinavica*, 査読あり, 76(4), 2018, 294-298, DOI 10.1080/00016357.2017.1420228

4. Nakayama Y, Shimizu T, Matsuda C, Haraguchi M, Hayashi K, Mochizuki Y, Nagao M, Kawata A, Isozaki E. Non-motor manifestations in ALS patients with tracheostomy and invasive ventilation. *Muscle & nerve*, 査読あり, 57(5),2018, 735-741, DOI 10.1080/00016357.2017.1420228
5. 板垣ゆみ, 中山優季, 原口道子, 松田千春, 小倉朗子, 小森哲夫. 在宅人工呼吸器使用特定疾患患者訪問看護治療研究事業による訪問看護利用の実態, *日本難病看護学会誌*, 査読なし, 22(3),2018, 269-276
6. 原口道子, 中山優季, 松田千春, 村田加奈子, 板垣ゆみ, 小倉朗子. 在宅医療を要する療養者の支援における看護職と介護職の連携指標の開発 信頼性・妥当性の検討, *日本在宅看護学会誌*, 査読あり, 6(2),2018, 35-44

〔学会発表〕(計 9 件)

1. 松田千春, 中山優季, 原口道子, 清水俊夫. 外来通院中の筋萎縮性側索硬化症患者の舌圧と臨床指標との関係, 第 36 回日本神経治療学会学術集会, 2018
2. 松田千春, 中山優季, 谷口珠実, 原口道子, 申于定, 五十嵐雪絵, 板垣ゆみ, 小倉朗子, 谷口亮一, 川田明広, 外来通院中の筋萎縮性側索硬化症患者の SEIQoL-DW の特徴, 第 23 回日本難病看護学学術集会, 2018
3. 小倉朗子, 板垣ゆみ, 原口道子, 松田千春, 中山優季, 在宅難病患者の診療・看護の利用にかかる課題抽出のための「難病の地域診断ツール」—難病の保健師研修における試用と活用—の方向性についての検討—, 第 23 回日本難病看護学学術集会, 2018
4. 原口道子, 中山優季, 松田千春, 小倉朗子, 在宅療養支援における看護職と介護職の連携に関連したヒヤリハットのリスク分析, 第 22 回日本看護管理学会学術集会, 2018
5. 原口道子, 中山優季, 松田千春, 板垣ゆみ, 小倉朗子, 難病のケアマネジメントに関する実践知の質的分析, 第 23 回日本難病看護学学術集会, 2018
6. 小倉朗子, 大竹敏之, 大竹敏之, 原口道子, 松田千春, 板垣ゆみ, 中山優季, スモン療養者の身体症状と生活状況に関する検討—検診受診者 3 例の分析—, 第 23 回日本難病看護学学術集会, 2018
7. 原口道子, 松田千春, 中山優季, 筋萎縮性側索硬化症療養者の外来支援における保健所保健師との連携, 第 12 回日本慢性看護学学術集会, 2018
8. 板垣ゆみ, 中山優季, 原口道子, 松田千春, 小倉朗子, 宮原舞, 小森哲夫, 難病患者生活実態調査 1. 結果概要と全般の支援ニーズ, 第 6 回日本難病医療ネットワーク学会学術集会, 2018
9. 中山優季, 板垣ゆみ, 原口道子, 松田千春, 小倉朗子, 宮原舞, 小森哲夫, 難病患者生活実態調査 2. 難病法施行後の難病の類型化の試み, 第 6 回日本難病医療ネットワーク学術集会, 2018

〔図書〕(計 3 件)

1. 松田千春, メジカルビュー社, 神経難病領域のリハビリテーション実践アプローチ 改訂第 2 版, 2019, 総ページ数 384(136 - 146)
2. 松田千春, 日本看護協会出版会, 訪問看護基本テキスト 各論編, 2018, 総ページ数 644 (546 - 555)
3. 松田千春, 日本看護協会出版会, 家族看護を基盤とした在宅看護論 2 実践編, 2018, 総ページ数 241 (176 - 194)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称：  
 発明者：  
 権利者：  
 種類：  
 番号：  
 出願年：  
 国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：

発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：  
〔その他〕  
ホームページ等  
難病ケア看護データベース <https://nambyocare.jp/>

## 6. 研究組織

(1)研究分担者：なし

### (2)研究協力者

中山優季(NAKAYAMA, yuki)  
公益財団法人東京都医学総合研究所・運動・感覚システム研究分野・副参事研究員  
研究者番号:00455396

原口道子(HARAGUCHI, michiko)  
公益財団法人東京都医学総合研究所・運動・感覚システム研究分野・主席研究員  
研究者番号:00517138

清水俊夫(SHIMIZU, toshio)  
東京都立神経病院・脳神経内科・脳神経内科部長・医師  
研究者番号:50466207

白田千代子(HAKUTA, chiyoko)  
(前)国立大学法人東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・口腔疾患予防学分野・非常勤講師  
研究者番号:00567589

中山玲奈 (NAKAYAMA, rena)  
国立大学法人東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・医歯理工学専攻 地域・福祉口腔機能管理学分野・助教  
研究者番号: 60826139

西山暁 (NISHIYAMA, akira)  
国立大学法人東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・口腔機能再構築学系専攻摂食機能回復学講座・教授  
研究者番号: 40359675

花沢明俊 (HANAZAWA, akitoshi)  
国立大学法人九州工業大学・大学院工学研究院 基礎科学研究系・准教授  
研究者番号:10280588

小倉朗子 (OGURA, akiko)  
公益財団法人東京都医学総合研究所・運動・感覚システム研究分野・主席研究員  
研究者番号:60321882

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。